Aus der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin

Ärztl. Direktor und Chefarzt: Professor Dr. med. Wilhelm H e i m

STUDIEN ÜBER DEN ELEKTROLYTSPIEGEL IN KONSERVIERTEM BLUT IN HINBLICK AUF DIE STRUKTUR UND HYDROLYTISCHE RESISTENZ VON GLASBEHÄLTERN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus von Tilinsky
aus Berlin

1966

Aus der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin

Ärztl. Direktor und Chefarzt: Professor Dr. med. Wilhelm H e i m

STUDIEN ÜBER DEN ELEKTROLYTSPIEGEL IN KONSERVIERTEM BLUT IN HINBLICK AUF DIE STRUKTUR UND HYDROLYTISCHE RESISTENZ VON GLASBEHÄLTERN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus von Tilinsky
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f
Referent: Professor Dr. med. Wilhelm H e i m
Korreferent: Professor Dr. med. Bernhard Schmidt

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 4. Oktober 1966

Einleitung, Problemstellung

Die Bedeutung, die der Blutkonserve in der Medizin zukommt, wirft viele Fragen auf. Ein immer wieder erörtertes Problem ist das der biologischen Wertigkeit der Blutkonserve. Diese Wertigkeit hängt nicht allein vom Blut selbst ab, sondern auch von der Methode und der Dauer der Konservierung. Gleichheit der Blutgruppen und absolute Sterilität sind unbedingte Voraussetzungen bei der Blutkonservierung und werden daher nicht besonders betrachtet.

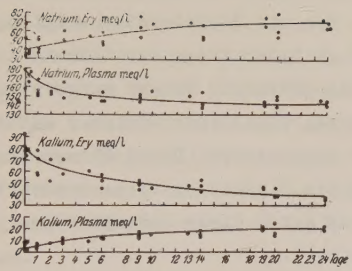
In unmittelbarem Kontakt befindet sich das Blut in der Konservenflasche mit der Stabilisatorflüssigkeit und dem Konservengefäss. Auch das Druckausgleichsrohr gehört zu diesen Kontaktmedien. Als Konservengefässe werden in Deutschland üblicherweise Glasflaschen der hydrolytischen Klassen I-III verwendet.
Im Rahmen dieser Arbeit will ich auf Anregung von Herrn Prof. Heim untersuchen, ob die zur Blutkonservierung verwendeten Flaschen der verschiedenen Klassen eine Veränderung des Elektrolytspiegels im Konservenblut bewirken.

Auswertung der Literatur, Diskussion des Problems

Mit dem Verhalten des Kalium setzten sich BUNGE und HERING auseinander. Die damals möglichen Untersuchungsmethoden liessen jedoch keine befriedigenden Schlüsse zu. 1931 beschrieb DULIÈRE einen Anstieg des Plasmakalium in ausserhalb des lebenden Organismus aufbewahrtem Blut. Dieser Plasmakaliumanstieg in vom lebenden Organismus abgetrennten Blut lässt sich nach MILIUSKEVICH auch durch Temperatursenkung nicht verhindern, was von MUTH bestätigt wurde. Ob diese Kaliumanreicherung im Plasma von Konservenblut zu toxischen Schäden führen kann, untersuchte KÜHLMAYER. Er stellte dabei fest, dass die Kaliumwerte im Plasma im Verlauf von ca. 15 Tagen auf das 6-7fache des Anfangsnormwertes ansteigen.

Auch die Arbeiten von DARROW, CONWAY, GOVAN und KROGH konnten keine restlose Klarheit in diese Vorgänge bringen. GAMBLE setzte sich, wie die vorstehenden Autoren es zum Teil taten, mit der Toxizitätsgrenze des Kalium bei intravenöser Applikation auseinander. Zur Erklärung der Tatsache, dass im lebenden Organismus Kalium das vorherrschende intrazelluläre Element ist und unter physiologischen Bedingungen in die Zelle eingedrungenes Natrium aus der Zelle herausgeschafft wird, postulierte KROGH das Bestehen einer "Natriumpumpe".

Erst die Untersuchungen von WELLER konnten durch die Verwendung von radioaktiv markiertem Kalium Klarheit in viele Vorgänge des Kaliumstoffwechsels bringen. Es konnte gezeigt werden, dass enge Beziehungen zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Kaliumdiffusion gegen ein Konzentrationsgefälle in das Zellinnere hinein bestehen. Die energiereichen, d.h. phosphorylierten Zwischenstufen des Kohlehydratstoffwechsels und auch andere energiereiche Phosphate liefern die Energie zu dieser ohne Energieaufwand unmöglichen Kaliumdiffusion in das Zellinnere hinein. Fehlt diese Energie, z.B. beim Darniederliegen des Kohlehydratstoffwechsels oder bei Hypoglykämie, so resultiert eine Kaliumverarmung des Zellinneren, die gleichbedeutend ist mit einem Anstieg des Plasmakalium und einer entgegengesetzt ablaufenden Natriumverschiebung, die sekundär auf Grund der bekannten osmotischen Gesetze der Kaliumverschiebung zwangsläufig folgt. Diese Verhältnisse in Blutkonserven konnte DOHRMANN durch einen entsprechenden Versuch aufzeigen. (s. Abb. 1)



Verhalten des Natrium- und Kaliumgehaltes in Plasma und Erythrocyten in Abhängigkeit von der Aufbewahrungszeit der Konserven.

Abb. 1

Aus den Kurven der Abb. 1 lässt sich entnehmen, dass mit fortschreitender Zeit (Abnahme der freien Energie durch Glykolyse) sich die Konzentrationen von Natrium und Kalium angleichen. Das System strebt nach thermodynamischen Gesetzen einem osmotischen Gleichgewicht zu, wobei die Hülle der Erythrocyten die Membran zwischen den beiden Kompartimenten (extra- und intrazellulärer Raum) bildet. Wird diese Membran zerstört, tritt Hämolyse ein. Offenbar hängt letztlich auch die Hämolyse von der Höhe der freien Energie in der Blutkonserve ab. Während eine Verminderung der freien Energie eine Kaliumdiffusion in das Plasma hervorruft, folgt dieser Elektrolytverschiebung nach einiger Zeit die Hämolyse mit konsekutivem, exzessiven Anstieg der Kalium- und Eisenkonzentration im Plasma (s.u.).

Um den Verlust an freier Energie möglichst klein zu halten, ist in den üblichen Stabilisatoren zur Blutkonservierung Dextrose enthalten. Da die Dextrose beim Sterilisieren zur Bildung von Polymeren neigt, wird der Stabilisator mit Acidum citricum angesäuert, um die Polymerisation der Dextrose zu erschweren.

Die Blutgerinnung wird durch die komplexe Bindung des ionisierten Calcium mittels Natrium citricum verhindert. Blutkonservenstabilisatoren auf dieser Basis werden als ACD-Stabilisatoren bezeichnet (Acid-Citrat-Dextrose). Heute noch gültige Bedingungen, die ein Stabilisator erfüllen muss, stellten SCHÜRCH u.a. auf. Mit der Frage der Citrattoxizität, die besonders bei Anwendung grösserer Mengen konservierten Blutes (Herz- Lungenmaschine, künstliche Dialyse) aktuell wird, setztesich ALLGÖVER auseinander. Diese Klippe umgeht man durch Heparinisierung des Blutes für diese speziellen Zwecke. Zugleich erhält man durch diese Massnahme den physiologischen Calciumspiegel.

Auf den Erkenntnissen von ROSE und GYÖRGY basieren andere Versuche, die das Altern der Blutkonserven verzögern sollen. WEINSTEIN u.a. sowie LUCZAK und WOLF setzten den Blutkonserven Zuckerphosphate und Tocopherolphosphate zu. Als messbares Ergebnis fanden sie eine Verzögerung des Hämolysebeginns. Da die Zufuhr der angeführten Verbindungen zweifellos die freie Energie in der Blutkonserve erhöht hat, bildet dies eine Stützung der bereits oben postulierten Abhängigkeit des Hämolysebeginns von der Höhe der freien Energie.

Amerikanische Autoren, wie PARPART, RAPOPORT und STRUMIA beschäftigten sich mit Stoffwechselprozessen in Blutkonserven bei Verwendung verschiedener Stabilisatoren. Vorwiegend beschrieben sie das Verhalten der Erythrocyten und einiger Fermente des Kohlehydratstoffwechsels. Aus diesen Arbeiten lässt sich als wesentlich für den Kaliumhaushalt des Konservenblutes entnehmen, dass ein Verlust von 1 mg ATP die Diffusion von ca. 10 mg Kalium aus den Erythrocyten in das Plasma ermöglicht.

Durch verschiedene Zusätze zur Blutkonserve gelang es VINOGRAD-FINKEL, Blutkonserven 60-80 Tage transfusionsfähig (biologisch vollwertig) zu halten. Leider werden die Zusätze nur als Diprosin und Elisin bezeichnet und nicht näher chemisch definiert.

Alle in den vorstehenden Arbeiten erörterten Probleme beschäftigen sich jedoch mit dem Stoffwechsel des Blutes in der Konserve bzw. mit dem in der Konserve enthaltenen Stabilisator und Wechselwirkungen zwischen Blut und Stabilisator. Der andere Bestandteil der Blutkonserve, mit dem das Blut in Kontakt ist, ist die Glasflasche. Bei der Durchsicht der Literatur fanden sich jedoch keine Angaben über etwa bestehende Einwirkungen der benetzten Glasoberfläche auf das konservierte Blut. Bei unklaren Transfusionsstörungen dachte HEIM unter anderem an Veränderungen des Konservenblutes durch das im Glas enthaltene Alkali. WIGAND zitierte diese Annahme von HEIM als Hypothese.

Um nun dieser Annahme nachzugehen, muss man sich mit dem Aufbau der Gläser vertraut machen. ZACHARIASEN fasst das Grundgerüst der Gläser als eine Nahordnung glasbildender Koordinationsgruppen auf. Diese glasbildenden Koordinationsgruppen (SiO_2, B_2O_3, P_2O_5) treten meist in Tetraedern auf und sind über Sauerstoffbrücken miteinander verknüpft.
Eine Abbildung aus der Arbeit von SCHILLMÖLLER mag dieses demonstrieren (s. Abb. 2).

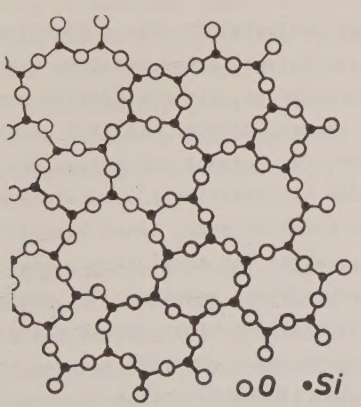


Abb. 2

Nun bestehen die Gläser nicht nur allein aus diesen Verbindungen. Auch andere Komponenten, die allein nicht zur Glasbildung befähigt sind, können im Glas enthalten sein. SUN teilt eine Anzahl Elemente nach der Höhe ihrer Bindungsenergie gegenüber Sauerstoff in drei Klassen ein:

1. Glasbildner, besitzen die grösste Bindungsenergie gegenüber O_2
2. Glaswandler, besitzen die kleinste Bindungsenergie gegenüber O_2
3. Zwischenelemente

Die Glasbildner kann man mit den Koordinationsgruppen von ZACHARIASEN gleichsetzen. Die Glaswandler bilden unter normalen Umständen selbst kein Glas, verändern jedoch die Glaseigenschaften im Sinne einer Schwächung der chemischen oder physikalischen Resistenz des Glases. Die Zwischenelemente stehen mit ihren Eigenschaften zwischen beiden Gruppen.
In die Gruppe der Glaswandler gehören die sogenannten Flussmittel, die man dem Siliciumdioxyd zusetzt, um es leichter schmelzen zu können (eutektisches Gemisch). Bei technischen Gläsern wird meist Natrium- und Kaliumcarbonat als Flussmittel verwendet. Bei billigeren Gläsern werden zum Teil die entsprechenden Alkalisulfate als Flussmittel benutzt.

Die Glasbestandteile sind bestrebt, die freie Oberflächenenergie möglichst klein zu halten. Daher reichern sich die Elemente an der Glasoberfläche an, die die Oberflächenspannung möglichst gering werden lassen. DIETZEL und LYON konnten nachweisen, dass die Oxyde des Natrium und Kalium das Bestreben haben, sich an der Glasoberfläche anzureichern. PRESTON zeigte, dass die Alkalien einen hohen Dampfdruck besitzen. Dieser Dampfdruck wirkt dem Anreicherungsbestreben der Alkalien an der Glasoberfläche entgegen. Weiterhin ist die Zusammensetzung der Ofenatmosphäre nicht ohne Einfluss auf die Glasoberfläche. Untersuchungen von RIES zeigten in der Oberfläche von in neutraler Atmosphäre erschmolzenem Glas einen höheren Alkaligehalt als die Oberfläche von in saurer

(CO_2) Atmosphäre erschmolzenem Glas. Bei beiden Gläsern war jedoch das Glasinnere reicher an Alkali als die Glasoberfläche. Betrachtet man alle diese Punkte, so kann man annehmen, dass der Alkalianreicherung in der Glasoberfläche eine Alkaliverarmung durch Reaktion mit der Ofenatmosphäre und durch Verdampfung gegenüber steht, so dass im Endergebnis die Glasoberfläche alkaliärmer ist als das Glasinnere.

In den üblichen technischen Gläsern, die hier betrachtet werden sollen, findet man einen überwiegenden Natriumanteil. Nach ZAGAR ist ein Gehalt von 15 % K_2O im Flaschenglas nie anzutreffen. Dieser Umstand ergibt sich aus der weiten Verbreitung der Natriumsalze, höhere Kaliumzuschläge sind hier nicht nötig und würden diese Gläser unnötig verteuern. Daraus ergibt sich zwangsläufig ein höherer Natriumanteil in der Glasoberfläche.

Durch die in der Glasoberfläche zwischen den Maschen der Tetraederketten der Glasbildner liegenden Oxyde der Glaswandler werden Reaktionen an der Grenzfläche Wasser/Glasoberfläche möglich:

$$R_2O + H_2O = 2\ ROH$$

Von allen im Glas vorhandenen Oxyden lösen sich die Alkalioxyde am leichtesten. In 1000 ml Wasser lösen sich 14,4 Mol KOH oder 20,2 Mol NaOH. Diese Löslichkeit wird von keinem anderen in der Glasindustrie verwendeten Metalloxyd auch nur entfernt erreicht. Durch die Auslaugung der Glasoberfläche geht Alkali in Lösung. Aus dem Wasserangriff wird ein Laugenangriff.

Die gebildete Lauge ist in der Lage, das Siliciumgerüst des Glases anzugreifen, indem es vermutlich an den Sauerstoffbrücken den Tetraederketten hydrolysiert wird. Siliciumdioxyd geht kolloidal in Lösung, neue Maschen im Glasgerüst werden so eröffnet, aus denen das nun freiliegende Alkali in Lösung geht. Das Endergebnis ist hier eine völlige Auflösung des Glases durch die immer konzentrierter werdende Lauge.

Ist es dem Wasser aber auf Grund einer relativen Armut der Glasoberfläche an Alkali nicht möglich, eine zur Hydrolyse des Kieselsäureskeletts notwendige Menge Alkali herauszulösen, so werden nur die in den oberflächlichen Maschen liegenden Alkalien herausgewaschen. Zurück bleibt das Kieselsäureskelett, die Glasoberfläche ist jetzt der Oberfläche von Quarzglas sehr ähnlich geworden und bleibt weiteren Lösungsversuchen gegenüber resistent, da die Laugenkonzentration gering bleibt.

Zwischen diesen beiden Extremen einer vollkommenen Auflösung und einer sehr grossen Resistenz des Glases, wie es im Idealfall beim Quarzglas zu finden ist, gibt es alle Übergänge und Zwischenstufen (Resistenzgrade).

Abb. 3 wurde der Arbeit von DIETZEL und SHEIBANY entnommen und veranschaulicht die Resistenz des Glases in Abhängigkeit von dem Gehalt an Alkali.

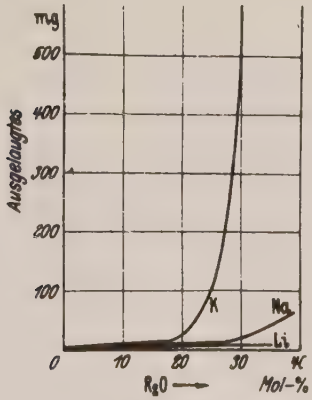


Abb. 3

BEATTIE fasste diese Grenzflächenvorgänge als Überlagerung von chemischer Reaktion und Diffusion auf. Ob aber die

chemische Reaktion oder die Diffusion der vorherrschende Prozess ist, hängt von der Glaszusammensetzung ab, was SCHILLMÖLLER durch seine Untersuchungen zeigen konnte.

Mit steigender Bindefestigkeit zwischen den glasbildenden Kationen und dem Sauerstoff steigt die chemische Resistenz der Gläser. Daraus ergibt sich als eine Möglichkeit zur Resistenzsteigerung die Erhöhung des SiO_2-Gehaltes in der Glasschmelze, da der Glasbildner SiO_2 als hochgeladenes Kation eine hohe Bindefestigkeit gegenüber Sauerstoff besitzt (s.o.). Daher ist Quarzglas, dessen Schmelze (abgesehen von technischen Verunreinigungen) zu 100 % aus SiO_2 besteht, das resistenteste Glas in Bezug auf die chemische Resistenz. Eine ähnliche Resistenzerhöhung des Glases durch eine Verdichtung des Netzwerkes kann man durch Zusätze von Erdalkalien erzielen. Auch wirken Zuschläge von geringen Mengen Al_2O_3 und B_2O_3 resistenzsteigernd. Diese Wirkung bezog SCHILLMÖLLER darauf, dass durch Oxyde mit starken Kationen auf Grund ihrer hohen Feldstärke das gesamte Netzwerk verdichtet wird.

Ganz allgemein kann man sagen, dass ein Glas gegenüber Wasser- und Laugenangriffen umso resistenter wird, je höher die Glasbildner und die Zuschläge (Glaswandler und Zwischenelemente) geladen sind.

Die verschiedenen Resistenzgrade gegenüber Wasser werden nach DIN 12 111 eingeteilt und in dieser Vornorm als hydrolytische Klassen bezeichnet. Die Prüfung erfolgt an gemahlenem Glas bestimmter Korngrösse (0,3 - 0,5 mm), von dem 2 g bei 98°C während 60 Min. in einem resistenten Glasgefäss mit Wasser ausgelaugt werden. Zuvor wird dieser Glasgriess 6mal mit Wasser geschlämmt, um den Staub zu entfernen. Die Alkaliabgabe wird durch Titration mit 0,01 n HCl gegen Methylrot bestimmt. Die Ergebnisse werden als Natriumoxyd/g Griess angegeben. Man unterscheidet dabei folgende Klassen:

Klasse I : bis 0,03 mg Natriumoxyd/g
Klasse II : über 0,03-0,06 mg Natriumoxyd/g
Klasse III : über 0,06-0,25 mg Natriumoxyd/g
Klasse IV : über 0,25-0,62 mg Natriumoxyd/g
Klasse V : über 0,62-1,08 mg Natriumoxyd/g

Die Resistenz von Glas gegenüber Laugen wird nach DIN 12 122 geprüft. Dazu wird ein in Wasser und Alkohol gereinigter und gewogener Glaskörper mit einer Oberfläche von 10 - 20 cm^2 3 Stunden lang in einem Silbergefäss in der Siedehitze mit einer Lösung von 20,5 g NaOH p.a. und 27 g Na_2CO_3 p.a./1000 ml behandelt. Nach dem Waschen in verdünnter HCl wird nach dem Trocknen gewogen. Der Verlust wird in mg/100 cm^2 angegeben.

Die Prüfung der Säurebeständigkeit erfolgt nach DIN 12 116 in der Art, dass Glasgegenstände mit einer Gesamtoberfläche von ca. 200 cm^2 nach Reinigung in Wasser und Alkohol und anschliessender Trocknung gewogen werden. Die Glasgegenstände werden dann mit 500 - 600 ml siedender, 20%iger HCl drei Stunden lang behandelt. Auch hier erfolgt eine Bestimmung der Resistenz durch den Gewichtsverlust, die Resistenzgrade werden in drei Stufen eingeteilt:

1) säurefest : 0,0 - 0,7 mg Verlust/100 cm^2
2) schwach säurelöslich : 0,8 - 1,5 mg Verlust/100 cm^2
3) mässig bis stark säurelöslich: über 1,5 mg Verlust/100 cm^2

Besonders bei den Flaschen der hydrolytischen Klasse III hat man versucht, die innere Oberfläche der Konservenflasche, die Kontakt mit dem Blut hat, noch alkaliärmer und damit chemischen Angriffen gegenüber resistenter zu machen.

Der einfachste Vorgang ist ein gründliches Ausspülen der Flaschen. Durch dieses Vorgehen werden die in den oberflächlichen Kieselsäureskelettlücken liegenden Alkalien herausgewaschen und entfernt. Es ist als sicher anzunehmen, dass bei

dieser Methode während des Trocknens ein Wasser- bzw. Laugenangriff stattfindet, wenn er auch gering sein mag.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Behandlung der Glasoberflächen in frischem Zustand mit Kohlendioxyd (s.o.) oder Schwefeldioxyd. Die entstehenden kohlensauren bzw. schwefelsauren Alkaliverbindungen müssen dann durch Spülen entfernt werden. Hier ist es durch die eingetretene Alkaliverarmung der Glasoberfläche nicht mehr so leicht möglich, dass beim Trockenprozess nach dem Spülen ein Wasser- bzw. Laugenangriff stattfindet. Dieses Verfahren wird als Oberflächenvergütung bezeichnet.

Noch eine Methode sei hier erwähnt, die Silikonisierung. Hierbei wird die Glasoberfläche mit einer dünnen Schicht von Silikonöl überzogen. Durch Anwendung höherer Temperatur wird das Öl hart und bildet einen festen Film auf der Glasoberfläche, dessen Haupteigenschaft darin liegt, eine Benetzung der Glasoberfläche zu erschweren. Ausserdem ist der entstehende Film alkalifrei. Die Silikonisierung, zweifellos das umständlichste der geschilderten Verfahren, schützt die Glasoberfläche jedoch weitgehend vor Wasser-, Laugen- und auch Säureangriffen.

Kann nun durch den höheren Alkaligehalt der Flaschen der hydrolytischen Klasse III durch Auslaugungsprozesse das Kalium im konservierten Blut ansteigen und so zu toxischen Transfusionszwischenfällen führen, während der Blutkaliumspiegel bei in resistenterem Glas konservierten Blut unbeeinflusst bleibt bzw. nicht so stark ansteigt? Zu diesem Problem muss folgendes erwähnt werden:
Die Bestimmung der hydrolytischen Resistenz erfolgt durch Untersuchungen an gebrochenem Glas, also dem Glasinneren. Für die Alkaliabgabe an das Blut kommt jedoch ausschliesslich die natürliche, im Laufe des Herstellungsprozesses entstehende feuerpolierte Oberfläche in Frage. Wie schon weiter oben ausgeführt, verhält sich die Glasoberfläche deutlich anders als das Glasinnere.

Besonders eindrucksvoll kommt das unterschiedliche Verhalten des Glasinneren gegenüber der Glasoberfläche in folgender Tabelle zum Ausdruck.

Tabelle I

Teil:	nach 1 Std.		nach 2 Std.		nach 4 Std.		nach 12 Std.	
Natrium	0,827	3,03	1,024	4,30	1,280	6,17	2,072	10,74
Kalium	1,263	5,09	1,648	7,57	2,278	10,63	4,030	18,07
Calcium	0,715	0,268	0,86	0,409	0,99	0,606	1,54	1,09
Siliciumdiox.	1,06	2,01	1,55	3,04	2,11	4,34	4,19	7,57

In der Tabelle I handelt es sich um Auslaugungsprodukte gegenüber Wasser bei einer Reaktionstemperatur von 40°C. Der erste Wert hinter dem Auslaugungsprodukt gibt das Ergebnis bei Versuchen an feuerpolierten Oberflächen wieder, in der zweiten Spalte sind die Werte bei gleicher Versuchsanordnung, jedoch bei der Verwendung von Glasinnerem (Glasgriess) der gleichen Glassorte aufgeführt. Die Dimension beträgt 10^{-6} g/cm^2 Glasoberfläche (nach SCHILLMÖLLER).

Die feuerpolierte Oberfläche ist an Alkali verarmt, und zwar stärker an Natrium als an Kalium. Dieser Umstand ergibt sich daraus, dass Natrium einen höheren Dampfdruck besitzt als Kalium. Infolgedessen lösen sich bei Behandlung mit Wasser mehr Alkalien aus dem Glasinneren als aus feuerpolierten Oberflächen (s. Tabelle I). Allein aus diesem Grund wäre es verfehlt, aus der Menge der bei der Feststellung der hydrolytischen Klasse (DIN 12 111) verbrauchten HCl auf die Höhe etwaiger Alkaliabgaben aus der Glasoberfläche an das Blut schliessen zu wollen. Weiter darf nicht unerwähnt bleiben, dass bei der Wasserbehandlung von Glasoberflächen die ausgelaugten Substanzen den weiteren Angriff des Wassers hemmen. Die Menge des gelösten Siliciumdioxyd in der Zeiteinheit

wird kleiner als Zeichen für eine Stabilität der Glasoberfläche. Voraussetzung dafür ist, dass die ausgelaugte Substanz in der Lösung bleibt. Dieser Fall trifft für die Blutkonserve zu.

Für dieses Phänomen macht man besonders das Aluminium und das Siliciumdioxyd verantwortlich, diese Substanzen bilden eine gewisse Schutzschicht auf der Glasoberfläche. Auch nach dem Massenwirkungsgesetz muss die Auslaugung an der Grenzfläche geringer werden, wenn die Auslaugungsprodukte im Auslaugungsmedium verbleiben. Erreicht jedoch das anfangs in Lösung gegangene Alkali eine für einen Laugenangriff genügende Konzentration, so können sich keine Schutzschichten ausbilden. Auch das Massenwirkungsgesetz gilt dann nicht mehr, da es sich nunmehr vorwiegend um einen Lösungsvorgang handelt. Auf diese Vorgänge haben besonders KREIDL, GEFFKEN u.a. hingewiesen.
In Abb. 4 sind zwei auf den Untersuchungen von SCHILLMÖLLER basierende Kurven dargestellt. Sie zeigen sehr schön die Schutzwirkung der in der Lösung verbleibenden Auslaugungsprodukte.

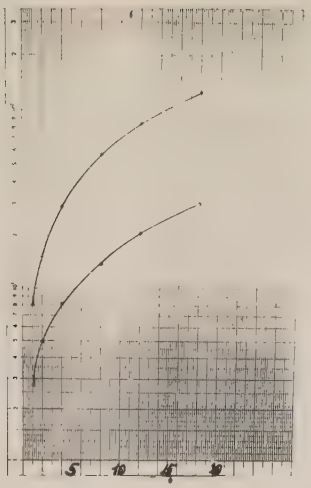


Abb. 4

Die Kurven in Abb. 4 geben die Verhältnisse von Wasserauslaugungsversuchen bei 80°C wieder. Auf der Ordinate beträgt die Dimension 0,001 mg SiO_2/cm^2. Auf der Abszisse ist die Zeit in Stunden aufgetragen. Die obere Kurve ergab sich bei laufender Entfernung der Auslaugungsprodukte aus dem Auslaugungsmedium. Verblieben die Auslaugungsprodukte im Auslaugungsmedium, zeigte sich bei graphischer Darstellung die untere Kurve.

Zur Blutkonservierung verwendet werden Flaschen der hydrolytischen Klassen I, II und III. Die Säurebeständigkeit des Glases wird dabei nicht berücksichtigt, obwohl das im ACD-Stabilisator konservierte Blut ein p_H von ca. 6 aufweist, das durch die in der Konserve stattfindende Glykolyse auf Werte bis 4,8 absinken kann. Betrachtet man die Grenzfläche zwischen Glasoberfläche und konserviertem Blut unter diesem Aspekt,

so kann von einem Laugenangriff keine Rede sein. Bekanntlich sind die üblichen Flaschengläser relativ resistent gegen Säurenangriffe. Von dieser Seite her betrachtet ist also keine nennenswerte Lösung von Alkali zu erwarten.

Auch aus anderen Gründen kann man nicht ohne weiteres von Wasserversuchen auf das Verhalten von Blut schliessen. In der Blutkonserve bildet sich eine durch den Thrombozytenzerfall begünstigte Eiweisschicht an der Glasoberfläche aus. Durch lokale Fibrinausfällungen, die eventuell durch katalytische Wirkung des aus dem Glas stammenden Silicium gefördert werden und dadurch bedingte Erythrozyteneinschlüsse wird diese Eiweisschicht noch verdickt. Diese Schicht haftet sehr fest auf der Glasoberfläche. Besonders bei den nicht silikonisierten Flaschen ist die Ausbildung dieser Schicht sehr ausgeprägt und durch Schütteln nicht zu entfernen. Nach dem Leeren der Flaschen ist diese Schicht nach 24 Stunden makroskopisch noch deutlich wahrnehmbar, obwohl die leeren Flaschen stehend aufbewahrt wurden.
Diese Eiweisschicht auf der Glasoberfläche ist in der Lage, aus dem Glas austretende Substanzen zu adsorbieren oder mit ihnen zu reagieren und ihnen damit den Weg in das Blut zu verlegen. Diese Substanzen würden sich dem Nachweis entziehen, andererseits auch keine Transfusionsstörungen bzw. Veränderungen des Konservenblutes hervorrufen können, da diese Substanzen an die Eiweisschicht gebunden sind.

Als Abschluss dieser theoretischen Betrachtungen über die Möglichkeit der Abgabe von Alkalien aus der Glasflasche an das darin konservierte Blut sei noch eine Überlegung über die eventuell zu erwartenden Grössenordnungen angestellt. Betrachtet man die Ergebnisse in der Literatur, so ergibt sich bei den meisten Resultaten kein brauchbarer Anhalt für einen Vergleich. Viele Untersuchungen sind an Glasgriess gemacht worden und scheiden daher als Vergleichsmöglichkeit aus. Zum anderen sind Vergleiche deswegen schwierig, da die Auslaugung selten als Kalium bzw. Natrium angegeben wird. Meist begnügt man sich mit Angaben des Säureverbrauchs bei

der Titration des Auslaugungswassers, Änderungen des p_H oder der Leitfähigkeit des angreifenden Wassers u.ä. Aus einer Privatmitteilung von DIETZEL geht hervor, dass man bei einem dreistündigen Angriff von siedendem Wasser auf Glasoberflächen mit einer Auslaugung von 0,04 - 0,7 x 10^{-6} g Na/cm^2 rechnen kann. Aus Tab. I geht hervor, dass man bei 40°C mit einer Abgabe von Alkali in der Grössenordnung von 10^{-5} - 10^{-6} g/cm^2 aus der Glasoberfläche rechnen kann. Da die innere, benetzte Oberfläche einer mit 500 ml gefüllten Blutkonservenflasche 325 cm^2 beträgt, sollte man theoretisch bei obigen Bedingungen mit einer Menge von 0,05 mg ausgelaugtem Natrium pro 100 ml Blut bzw. Wasser rechnen. Die später besprochenen eignen Untersuchungen liegen ebenfalls in dieser Grössenordnung. (s. Tab. V, VI, VII). Da die Aufbewahrungstemperatur des konservierten Blutes ca. 5°C beträgt, werden nach den Grundgesetzen der Thermodynamik die gelösten Mengen noch kleiner, zumindest nicht grösser sein, obwohl der Kontakt zwischen Blut und Glasoberfläche höchstens 20 Tage dauert.

Untersuchungsmaterial

Durchgeführt wurden die Auslaugungsversuche mit serienmässig hergestellten und mit ACD-Stabilisator gefüllten Flaschen. Laut Angabe der Vertriebsfirmen handelte es sich dabei um Flaschen der hydrolytischen Klassen I, II und III. Die Klasse III wird im Rahmen dieser Untersuchungen in die Klassen IIIa und IIIb unterteilt. Bei der Klasse IIIb handelt es sich um normales Flaschenglas der hydrolytischen Klasse III; die Klasse IIIa besteht auch aus Flaschen der hydrolytischen Klasse III, deren innere Oberfläche jedoch silikonisiert ist.

Von jeder Klasse wurden 10 Flaschen untersucht, lediglich die Klasse IIIb bestand aus 20 Flaschen. Die Untersuchungen an Vollblut erfolgten somit an insgesamt 50 Flaschen.
Die Füllung der Flaschen erfolgte im Routinebetrieb des Berliner Blutspendedienstes. Jede Flasche enthielt 500 ml Konserven-

blut (= Blut incl. Stabilisatorflüssigkeit). Gleich nach dem Füllen der Flaschen erfolgte die Bestimmung von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium. Die Bestimmung der Anfangswerte konnte deswegen nicht in direkt vom Spender entnommenen Blut erfolgen, da sie durch die Mischung mit dem Stabilisator in der Konserve verändert wurden.
Die Aufbewahrung dauerte maximal 40 Tage und erfolgte im Kühlkeller (ca. 3°C) des Berliner Blutspenderdienstes. In willkürlich gewählten Zeitabständen wurde unter Wahrung der Sterilität Blut aus jeder Flasche entnommen und in ihm die Elektrolyte bestimmt.
Da Flaschen verschiedener Firmen unterschiedliche Mengen Stabilisatorflüssigkeit enthielten, war ein Vergleich der erhaltenen Elektrolytwerte mit entsprechenden Literaturwerten nicht ohne weiteres möglich. Um keinen Rechenfehler einzuschleppen, wurde auf eine entsprechende Angleichung bzw. Korrektur verzichtet.

Zur Kontrolle der bei den Blutuntersuchungen ermittelten Resultate erfolgten zusätzlich Wasserauslaugungsversuche mit dem gleichen Flaschenmaterial. Die Blutkonservenflaschen wurden vom Stabilisator befreit, mit destilliertem Wasser, das über Quarz zweimal nachdestilliert wurde, gründlich ausgespült und mit je 500 ml des dreifach destillierten Wassers gefüllt.

Durch Messung des Siliciumdioxyd in der Stabilisatorflüssigkeit wurde die Resistenz des Glases gegenüber dem relativ sauren Stabilisator untersucht.

Methodik

Da die Fragestellung dieser Arbeit auf medizinische Belange abzielt, wurden bewusst die Methoden der klinischen Chemie denen der modernen analytischen Chemie vorgezogen.
Die Untersuchungsmethoden wurden der geplanten Untersuchungsreihe angepasst und dementsprechend modifiziert. Daher sollen sie hier noch einmal beschrieben werden.

Alle Geräte (Messkolben, Trichter, Zentrifugenröhrchen usw.), ausser den Büretten, bestanden aus Quarzglas bzw. Polyäthylen. Das verwendete Wasser war über einer Quarzapparatur zweimal nachdestilliertes aqua dest. (Auch zur Gerätereinigung!). Soweit im Handel erhältlich, wurden nur Chemikalien "pro analysi" (p.a.) benutzt.

10 ml Blut werden in ein 50 ml - Becherglas pipettiert. Aus einer Bürette lässt man 10 ml 0,1%ige Saponinlösung, die 10 % Isopropylalkohol enthält, dazulaufen. Nach Umschwenken lässt man ca. 5 Min. stehen (die Hämolyse tritt jedoch augenblicklich ein) und gibt dann aus einer Bürette 10 ml 25%ige Trichloressigsäure langsam unter Umschwenken dazu. Nach Zerdrücken etwaiger Verklumpungen lässt man 10 Min. stehen und filtriert dann durch ein hartes Filter (z.B. Schleicher & Schüll, 589 Blauband).
3 ml des eiweissfreien Filtrates entsprechen 1 ml Blut.

Die Bestimmung des Natrium erfolgte mit dem Spektralphotometer mit Flammenzusatz PMQ II von Zeiss. Gemessen wurde bei einer Wellenlänge von 5910 Angström, die Spaltbreite betrug 0,02 mm. Zur Nullpunkteinstellung wurde zu gleichen Teilen 25%ige Trichloressigsäure, 0,1%ige Saponinlösung mit Isopropylalkohol (s.o.) und Wasser benutzt.
Die Werte wurden einer vorher angelegten Eichkurve (NaCl) entnommen.

Die Bestimmung des Kalium erfolgte analog der Natriumbestimmung mit demselben Gerät. Gemessen wurde bei einer Wellenlänge von 7710 Angström, die Spaltbreite betrug 0,6 mm.

Zur Calciumbestimmung wurden 3 ml des eiweissfreien Filtrates mit 2 ml Essigsäure-Acetatpuffer von p_H 5 versetzt. Die Fällung des Calcium erfolgte mit 1 ml einer 10%igen Natriumoxalatlösung.
Nach 24 Stunden wurde 15 Min. lang bei 3000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert. Nach Entnahme von 3 ml des überstehenden, klaren Zentrifugats zur Magnesiumbestimmung (s.d.) dekantiert man den Rest der Lösung.
Der Niederschlag wurde nach Lösung in 1 ml n-Salzsäure mit ca. 5 ml Wasser in das Titriergefäss gespült. Nach Einstellung auf ein p_H von 10 - 11 mit 10%igem Ammoniak (ca. 2 ml) wurde nach Zugabe von einem Viertel einer gepulverten Indikator-Puffertablette "Merck" sofort mit 0,001 m Titriplex III von Rot nach einem graustichigen Grün titriert.
ml 0,001 m Titriplex III x 4 = mg% Ca

Von dem überstehenden Zentrifugat der Calciumbestimmung (s.d.) werden 3 ml (= 0,5 ml Blut) in ein Zentrifugenglas pipettiert. Aus einer Bürette gibt man 1 ml 0,1 %ige Titangelblösung und danach 6 ml 2n Natronlauge dazu. Die rotgefärbte Lösung zeigt auch bei höheren Magnesiumkonzentrationen ohne Zusatz eines Stabilisators eine Konstanz der Extinktion während der ersten 20 Min.
Photometriert wurde in einem Stufenphotometer, dem Elco II von Zeiss mit Filter S 57 E und einer Schichtdicke von 2 cm. Als Leerwert diente Wasser, verwendet wurden ausschliesslich Quarzküvetten.
Die Konzentrationen wurden an Hand einer Eichkurve bestimmt, die mit einer Magnesiumlösung angelegt wurde. Der Gehalt der Eichlösung an Magnesium wurde vorher durch Titration mit Titriplex III ermittelt.

Siliciumdioxydbestimmungen erfolgten auch photometrisch: 50 ml der zu untersuchenden Lösung werden mit 10 ml 5%iger Ammoniummolybdatlösung und 2,5 ml 4 n Salzsäure versetzt. Dazu werden 5 ml Reduktionslösung gegeben, die im Liter 2 g Methol, 10 g Natriumsulfit und 300 g Natriumbisulfit enthält. Nach 15 Min. wird die Reaktion durch Zugabe von 20 ml 34%igem Natriumacetat abgebrochen. Man füllt bis 100 ml mit Wasser auf und photometriert.
Die Messungen erfolgten mit dem Spektralphotometer PMQ II von Zeiss. Die Schichtlänge betrug 2 cm, die Spaltbreite 0,03 mm. Die effektive Bandbreite dieses Gerätes beträgt bei 0,03 mm Spaltbreite und 8800 Angström 42 Angström. Die optimale Wellenlänge zur Messung beträgt 8800 Angström, wie aus der Abbildung des Spektrum der reduzierten Silikomolybdänsäure ersichtlich (s. Abb. 5).

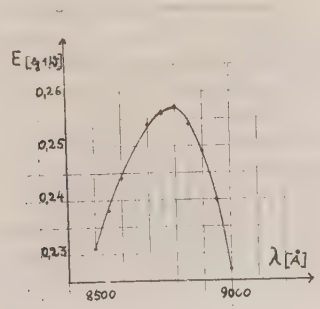


Abb. 5

Gemessen wurde gegen einen Blindwert. Dieser bestand aus 50 ml Wasser, die genauso behandelt wurden wie der Messansatz. Störungen dieser Reaktion sind in den üblichen Medien nur durch Phosphate zu befürchten. Falls nötig, kann man diese jedoch vor Zugabe der Reduktionslösung durch den Zusatz von 10 ml 10%iger Oxalsäure maskieren. Bei diesem Vorgehen wird die Reduktionslösung 10 Min. nach der Oxalsäure zugegeben. Weiteres Vorgehen wie oben.

Die Werte wurden einer Eichkurve entnommen, die mit einer 1 : 10 verdünnten Lösung von 314 mg Natriumsilikofluorid/1000 ml hergestellt wurde.
1 ml dieser Verdünnung enthält 0,01 mg SiO_2.

Zur Bestimmung des methodischen Fehlers der Blutversuche wurden aus einer Konservenflasche 10 Blutproben entnommen und gesondert aufgearbeitet. In jeder dieser 10 Proben wurden Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium je fünfmal bestimmt. Somit standen zur Errechnung des Mittelwertes und des mittleren Fehlers des Mittelwertes für jeden Elektrolyt 50 Messpunkte zur Verfügung. Wie allgemein üblich, wurde eine Schwankung der Werte bis zum Dreifachen des mittleren Fehlers des Mittelwertes als statthaft angesehen.
Wie weiter unten angeführt, erfolgte jedoch trotzdem eine mathematische Überprüfung der einzelnen Messergebnisse.
Methodik der angewandten Mittelwertberechnung und seines mittleren Fehlers s. KÜSTER-THIEL-FISCHBECK.
Es ergaben sich folgende Mittelwerte und deren mittlere Fehler:

Natrium	:	241 ± 11,8 mg%
Kalium	:	175 ± 9,5 mg%
Calcium	:	4,7 ± 0,4 mg%
Magnesium	:	2,3 ± 0,1 mg%

Bei den Konzentrationsangaben im Vollblut und auch bei den Wasserversuchen wurde als Dimension mg/100 ml (bei den Wasserversuchen Bruchteile eines Milligramm) benutzt, abgekürzt als mg% geschrieben. Diese Bezeichnung wurde deswegen der Angabe in mval/l vorgezogen, da hier eine Zunahme der Substanz und nicht ein Verhalten des elektrochemischen Gleichgewichts studiert werden soll.

Zum Nachweis eines Alkalianstiegs in der Konserve bieten sich zwei Methoden an.
Man kann einmal die Plasma- und Vollblutelektrolyte bestimmen und erhält als Differenz bei Berücksichtigung des Hämatokritwertes die Erythrocytenelektrolytkonzentration. Wird im Laufe der Zeit die Summe der Plasma- und Erythrocytenelektrolyte grösser als die Anfangskonzentration der Elektrolyte im Vollblut, so ist eine Alkaliabgabe des Glases gesichert. Dieses Verfahren gestattet ausserdem, die bereits oben beschriebene Diffusion des Kalium in das Plasma bei Abnahme der freien Energie zu verfolgen. Stellt man dieses Vorgehen graphisch dar, so erhält man die eingangs beschriebenen Kurven von DOHRMANN. Bei einer messbaren Alkaliabgabe des Glases würden sich die beiden Kurvenäste schneiden.

Eine andere Möglichkeit ist in der alleinigen Kontrolle der Vollblutelektrolyte gegeben. Hier findet man bei Fehlen einer Alkaliabgabe des Glases bei graphischer Darstellung eine Gerade, die im Abstand der Vollblutelektrolytkonzentration parallel zur Zeitachse verläuft. Die im Verlauf der Beobachtungen erhaltenen Werte werden sich dann in den Grenzen der Streuung um diese Gerade verteilen. Bei einer Alkaliabgabe der Flaschen wird die Gerade ihren Abstand zur Zeitachse ändern und einen Anstieg zeigen.

Verschiedene Gründe führten schliesslich dazu, die Versuchsanordnung letzter Methode anzupassen.
Angeführt soll hier nur werden, dass bei der zuerst geschilderten Methode mehr Blut zur Untersuchung nötig gewesen wäre, es sei denn, man hätte auf einige Messpunkte verzichtet. Ausserdem hätte man das Verhältnis von Volumen zu benetzter Oberfläche schneller und einschneidender geändert als mit der anderen Methode.
Es ist eine in der chemischen bzw. glastechnischen Literatur immer wieder auftauchende Forderung, das Verhältnis Volumen/benetzte Oberfläche bei Fragestellungen wie die vorliegende

konstant zu halten.
Ferner ist zu bemerken, dass sowohl die experimentellen als auch die rechnerischen Fehlerquellen grösser werden, wenn man einen Wert aus zwei oder mehr Bestimmungen ermittelt. Zudem bot die Fragestellung auch keinen Anlass, die zuerst geschilderte Methode vorzuziehen.

Eigene Untersuchungen

Wie schon oben beschrieben, erfolgte die Bestimmung des Elektrolytspiegels gleich nach dem Füllen der Konserven. Diese Werte bildeten den Ausgangspunkt und werden im folgenden mit "Tag 0" bezeichnet.
Die an den Messtagen der betreffenden Klasse aus den Flaschen entnommenen Blutproben wurden entsprechend aufgearbeitet und dann in jeder von ihnen (den Blutproben) die vier Elektrolyte bestimmt. Für jeden Elektrolyten wurden fünf Einzelmessungen ausgeführt und aus ihnen der Mittelwert gebildet. Dieser Mittelwert stellt somit die Elektrolytkonzentration der einzelnen Flasche dar. Aus den Elektrolytkonzentrationen der einzelnen Flaschen wurde für jeden Elektrolyten der Mittelwert gebildet, der die Elektrolytkonzentration der betreffenden Klasse an dem jeweiligen Messtag angibt. Dieses Vorgehen soll ein Zahlenbeispiel illustrieren:

Es handele sich um fünf Flaschen der Klasse I. Es ist der dritte Tag nach der Füllung der Flaschen, bestimmt werden soll Natrium.

Flasche 1	Flasche 2	Flasche 3	Flasche 4	Flasche 5
240	228	236	216	225
249	231	240	222	228
231	220	228	218	228
245	234	231	220	220
237	230	234	219	231
1202	1143	1169	1095	1132
240	228	234	219	226

Natriumspiegel	in Flasche 1 am Tage 3	240
	in Flasche 2 am Tage 3	228
	in Flasche 3 am Tage 3	234
	in Flasche 4 am Tage 3	219
	in Flasche 5 am Tage 3	226
		1147
		229

Der Natriumspiegel in Klasse I am dritten Tag beträgt 229 mg%

In gleicher Weise erfolgte die Bestimmung der anderen drei Elektrolyte.
Es ist verständlich, dass die individuellen Schwankungen der einzelnen Blutspender in der Konzentrationsangabe einer Klasse enthalten sind. Etwaige seitbedingte Veränderungen gehen jedoch in diesen Wert nicht mit ein. Zudem liegen die individuellen Schwankungen im Ausgangswert des Tages 0 fest und ändern sich über die Versuchsdauer nicht mehr.
Eine Zusammenstellung der nach Klassen und Messtagen getrennten Ergebnisse gibt die Tabelle II wieder.

Tabelle II

Klasse I

Messtag:	0	7	27
Natrium	247	272	248
Kalium	152	151	160
Calcium	5,2	5,0	4,6
Magnesium	2,9	3,6	2,9

Klasse II

Messtag:	0	5	10	29
Natrium	243	244	242	248
Kalium	154	166	156	162
Calcium	4,4	5,2	5,1	4,8
Magnesium	2,8	3,3	3,3	2,8

Klasse IIIa

Messtag:	0	6	12	20
Natrium	240	246	258	261
Kalium	167	151	148	152
Calcium	5,2	5,4	5,4	5,7
Magnesium	2,3	2,6	3,4	---

Klasse IIIb

Messtag:	0	4	7	11	13	17	24	40
Natrium	250	265	238	269	252	246	270	256
Kalium	155	143	163	150	151	144	148	153
Calcium	5,2	5,3	4,8	4,8	5,6	5,7	5,0	---
Magnesium	2,2	2,8	3,0	---	3,0	3,2	4,3	---

Alle Angaben in dieser Tabelle verstehen sich als mg% (mg/100 ml).

Zur Feststellung bzw. zum Ausschluss zeitabhängiger Schwankungen der Elektrolytkonzentrationen (im Sinne eines Anstiegs) wurden die Konzentrationen der einzelnen Flaschen, nach Klassen getrennt, untersucht.
Diese Prüfung erfolgte mit Hilfe der Varianzanalyse. Es wurde die Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen (zwischen den Flaschen einer Klasse und eines Messtages) berechnet. In diesen Wert gehen der Versuchsfehler ein sowie die physiologischen, individuellen Schwankungen der einzelnen Spender untereinander. Ausserdem wurde die Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen (zwischen den Flaschen einer Gruppe und eines Messtages und denen aus derselben Gruppe eines anderen Messtages) festgestellt. Aus diesen Werten liess sich die Streuung berechnen. Unter Berücksichtigung der Streuung muss bei einer zeitbedingten Konzentrationsänderung die Summe der Abweichungsquadrate zwischen den Gruppen grösser werden als die Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppen.
Als Kriterium einer signifikanten Abweichung (Anstieg der Elektrolytkonzentration) wurde der F-Test von FISHER gewählt, wobei als statistische Sicherheit 99 % gefordert wurden, die Überschreitungswahrscheinlichkeit somit 1 % beträgt. Näheres über diese Rechnung s. bei WEBER. Zeigten sich im F-Test signifikante Abweichungen, erfolgte eine Prüfung der Stichhaltigkeit dieser Abweichung mit dem "new multiple range test" von DUNCAN.

In folgender Tabelle III sind die aus den Messdaten errechneten Werte für F und die der Tabelle von FISHER entnommenen Werte für F, die für eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von 1 % gelten, gegenüber gestellt. Die mehrmalige Angabe derselben Klasse ergibt sich daraus, dass hier nicht nur die Klassen, sondern auch die Lieferanten der Blutkonservenflaschen getrennt wurden. (Eliminierung unterschiedlichen Natriumgehaltes der verschiedenen Stabilisatorflüssigkeiten).

Tabelle III

Klasse	Elektrolyt	F (Tabelle)	F (errechnet)
I	Na	6,93	2,62
I	Na	6,93	1,33
II	Na	26,83	2,55
II	Na	5,29	4,98
IIIa	Na	4,46	4,12
IIIb	Na	26,41	1,04
IIIb	Na	4,43	1,36
IIIb	Na	4,43	1,37
I	K	99,42	1,09
I	K	99,42	1,31
II	K	26,83	1,49
II	K	5,29	1,92
IIIa	K	4,46	2,86
IIIb	K	4,38	1,66
IIIb	K	14,02	7,59
IIIb	K	14,02	4,53
I	Ca	6,93	4,02
I	Ca	6,93	2,24
II	Ca	5,29	4,02
II	Ca	5,29	2,78
IIIa	Ca	4,42	1,60
IIIb	Ca	5,56	4,69
IIIb	Ca	5,29	3,90
IIIb	Ca	4,42	38,65
I	Mg	6,93	5,10
I	Mg	7,20	5,45
II	Mg	5,09	4,39
II	Mg	5,74	30,90
IIIa	Mg	5,78	58,60
IIIb	Mg	5,53	71,98
IIIb	Mg	5,95	7,11
IIIb	Mg	5,18	49,60

Eine signifikante Abweichung (das errechnete F ist grösser als das gegebene F) ergab sich, wie aus Tabelle III hervorgeht, in Klasse III (IIIa und auch IIIb) beim Magnesium. Mit Hilfe des "new multiple range test" konnte hier auch ein echter Anstieg bewiesen werden.
Auch beim Calcium der einen Klasse IIIb zeigte sich im F-Test eine Abweichung, die sich bei der Nachprüfung als nicht stichhaltig erwies. Dieser vermeintliche Anstieg kommt hier dadurch zustande, dass die Messwerte in der Mitte der Messperiode im Rahmen der erlaubten Schwankungsbreite unter den Wert des Tages 0 sanken, um dann wieder anzusteigen. Am Ende der Messperiode finden wir dieselben Konzentrationen wie an ihrem Anfang (s. Tab. II).
Bei einer Magnesiummessreihe der Klasse II fand sich ebenfalls eine Abweichung im F-Test, die sich bei der Nachprüfung mit dem "new multiple range test" als nicht stichhaltig erwies. Da auch hier Anfangs- und Endkonzentration der Messreihe gleich sind, ist der Anstieg zur Mitte der Versuchsdauer hin als zufällig zu betrachten (s. Tab. II).

Da sich alle Klassen in Bezug auf eine Alkaliabgabe gleich verhielten (wenn man von der Erhöhung der Magnesiumkonzentration in Klasse III absieht) lag es nahe, zur graphischen Darstellung alle Klassen zusammenzufassen.
Vor dieser Zusammenfassung wurden jedoch alle Klassen der verschiedenen Firmen (geringe Unterschiede im Stabilisatorvolumen und Natriumcitratgehalt) wieder mit Hilfe der Varianzanalyse auf Abweichungen untereinander überprüft. Da sich hier keine signifikanten Abweichungen zeigten, konnte die Zusammenfassung erfolgen.

Einen zahlenmässigen Überblick über die ganze Messperiode von 50 Flaschen der verschiedenen Klassen in einer Gruppe bietet die Tabelle IV.

Alle Angaben in Tab. IV in der Dimension mg/100 ml (mg%).

Tabelle IV

Meßtag:	0	4	5	6	7	10	11	12	13	17	20	24	27	32	40
Natrium	245	265	244	246	255	242	269	258	252	246	261	270	248	248	256
Kalium	157	143	166	151	157	156	150	148	151	144	152	148	160	162	153
Calcium	5,0	5,3	5,2	5,4	4,9	5,1	4,8	5,4	5,6	5,7	5,7	5,0	4,6	4,8	---
Magnesium	2,8	---	3,3	---	3,6	3,3	---	---	---	---	---	---	2,9	2,8	---
Magnesium	2,2	2,8	---	2,6	3,0	---	---	3,4	3,0	3,2	---	4,3	---	---	---

Eine graphische Darstellung in Säulenform für Natrium und Kalium aus Tabelle IV gibt die Abbildung 6.

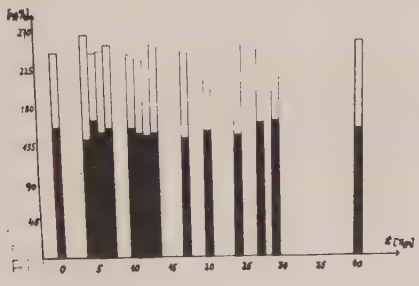


Abb. 6

Die Gesamthöhe der Säulen gibt den Natriumgehalt an, der schwarze Säulenanteil repräsentiert die Kaliumkonzentration.

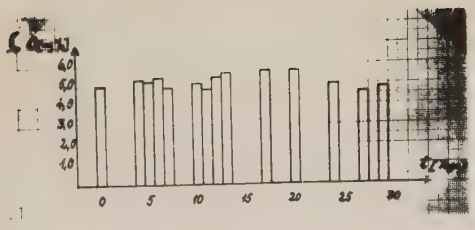


Abb. 7

Abbildung 7 zeigt für alle Flaschen gemeinsam in einer Gruppe (s.o.) ebenfalls in Säulenform den Verlauf der Calciumkonzentration über die ganze Messperiode.

Die Magnesiummessreihe konnte graphisch nicht gemeinsam für alle Klassen dargestellt werden. In Klasse III fand sich, wie oben beschrieben, ein Anstieg der Magnesiumkonzentration.

Abb. 8

Daher sind in Abbildung 8, wie auch in Tabelle IV, zuerst die Klassen I und II gemeinsam dargestellt.

Da sowohl in Klasse IIIa als auch in Klasse IIIb ein Anstieg des Magnesium festgestellt und mathematisch gesichert wurde, sind sie in Abbildung 9 zu einer Klasse zusammengefasst dargestellt.

Auch hier wurde vor der Zusammenfassung die mathematische Homogenität (Unterschiede in der Stabilisatorfüllung) gesichert.

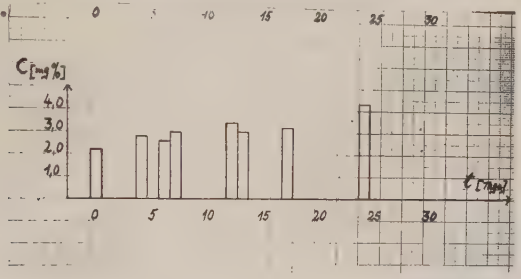


Abb. 9

Die Wasserauslaugungsversuche erfolgten bei drei verschiedenen Temperaturen:

1) Je 10 Flaschen der Klassen I, IIIa und IIIb wurden bei Kühlschranktemperatur (ca. 5°C) aufbewahrt. Der Verlauf der Wasserauslaugung wurde 31 Tage verfolgt, die Messungen am 1., 3., 7., 14. und 31. Tag durchgeführt.
   Am jeweiligen Messtag wurden zwei Flaschen der jeweiligen Klasse geöffnet, der Gehalt des Wassers an Natrium und an mit Titriplex III titrierbaren Kationen (in den Ergebnissen als Calcium angegeben) nach der Einengung auf dem Wasserbad bei 70°C bestimmt. Aus den Werten der beiden Flaschen erfolgte die Mittelwertbildung. Dieser Mittelwert repräsentiert die Konzentration am jeweiligen Messtag der betreffenden Klasse.
2) Mit je 10 Flaschen der Klassen I, II, IIIa und IIIb wurde analog verfahren, nur erfolgte hier die Aufbewahrung der Flaschen bei Zimmertemperatur (ca. 25°C).

3) Je 10 Flaschen der Klassen II, IIIa und IIIb wurden im Autoklaven 30 Min. lang bei 125°C gehalten. Nach dem Abkühlen erfolgte die quantitative Bestimmung von Natrium, Siliciumdioxyd und die Titration mit Titriplex III. Zusätzliche qualitative Untersuchungen des Auslaugungswassers nach dem Erhitzen der Flaschen im Autoklaven gibt Tabelle VIII wieder. Durchgeführt wurden diese Untersuchungen mit dem Tüpfelverfahren. Näheres über die Methodik s. bei CHARLOT und ODEKERKEN. Bei der Betrachtung der Ergebnisse in Tab. VIII muss man sich jedoch vor Augen halten, dass die Grenzkonzentrationen, die mit dieser Methode nachweisbar sind, in der Grössenordnung von 0,01 bis 0,1 mg/ml (je nach Element) liegen.

Eine zahlenmässige Orientierung über die Einschleppung von Fremdmaterial bei der Einengung auf dem Wasserbad (in Quarzgefässen) ergab für Natrium, Siliciumdioxyd und die mit Titriplex III titrierbaren Kationen Grössenordnungen von 10^{-10} g/100 ml Wasser. Eine geplante Korrektur der später erhaltenen Werte erwies sich damit als nicht erforderlich.

Eine zahlenmässige Zusammenfassung der Wasserauslaugungsversuche bei den verschiedenen Temperaturen geben die Tabellen V, VI und VII.

Die Prüfung mit der Varianzanalyse ergab eine Homogenität der Klassen I und IIIa für 5°C und eine Homogenität der Klassen I, II und IIIa für 25°C. Die Klasse IIIb liess einen stärkeren Anstieg der Auslaugungsprodukte erkennen, der auch mathematisch zu objektivieren war.
Daher wurde in der graphischen Darstellung die Klasse IIIb isoliert dargestellt, bei den Klassen I, II und IIIa erfolgte die Zusammenfassung zu einer Gruppe.

Die zahlenmässig in den Tabellen V und VI niedergelegten Versuchsergebnisse sind in den Abbildungen 10 und 11 in Säulenform dargestellt.

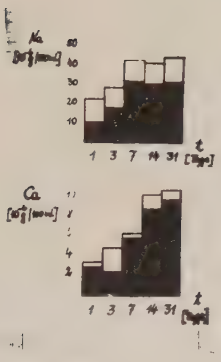


Abb. 10

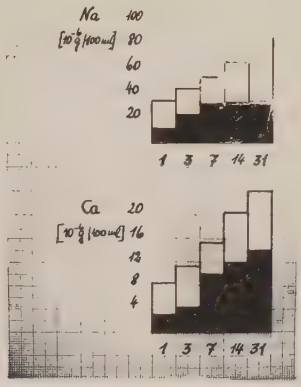


Abb. 11

In beiden Abbildungen stellt die gesamte Säulenhöhe die Ergebnisse der Klasse IIIb dar. Der schwarze Säulenanteil vermittelt die Ergebnisse der zu einer Gruppe zusammengefassten Klassen I, II und IIIa (Abb. 11) bzw. der Klassen I und IIIa (Abb. 10).
Die bei Kühlschranktemperatur erhaltenen Werte gibt die Abb. 10 wieder, Abb. 11 die bei Zimmertemperatur erhaltenen Werte.

Für die nach dem Erhitzen der wassergefüllten Flaschen gemessenen Werte (Tab. VII) liess sich naturgemäss (es liegt nur ein Messpunkt vor) keine graphische Darstellung finden.
Die Qualität der beim Erhitzen ausgelaugten Ionen wurde mit dem Tüpfelverfahren nach CHARLOT ermittelt (s.o.).
Tabelle VIII ist eine Aufstellung der in den einzelnen Klassen gefundenen Elemente bzw. Ionen.

Tabelle V

Klasse I

Messtag:	1	3	7	14	31
Natrium	2	12	30	30	31
Calcium	2	1	5	9	11

Klasse IIIa

Messtag:	1	3	7	14	31
Natrium	18	23	32	30	32
Calcium	4	4	7	9	9

Klasse IIIb

Messtag:	1	3	7	14	31
Natrium	22	28	42	40,5	43,5
Calcium	3,5	5	6,5	10,5	11

Auslaugungsprodukte bei Aufbewahrung der mit Wasser gefüllten Flaschen bei Kühlschranktemperatur (5°C). Alle Werte sind in der Dimension 10^{-6} g/100 ml angegeben.

Tabelle VI

Klasse I

Messtag:	1	3	7	14	31
Natrium	2	14	30	32	34
Calcium	1	3	8	9	9

Klasse II

Messtag:	1	3	7	14	31
Natrium	15	25	37	39	38
Calcium	5	6	10	13	16

Klasse IIIa

Messtag:	1	3	7	14	31
Natrium	20	34	31	32	33
Calcium	3	4	9	14	17

Klasse IIIb

Messtag:	1	3	7	14	31
Natrium	36	45	55,5	67	93,5
Calcium	8,5	11,5	15,5	20,5	24

Auslaugungsprodukte bei Aufbewahrung der mit Wasser gefüllten Flaschen bei Zimmertemperatur (25°C). Alle Werte sind in der Dimension 10^{-6} g/100 ml angegeben.

Tabelle VII

Auslaugungsprodukt:	Natrium	Calcium	Siliciumdioxyd
Klasse II	38	4	51
Klasse IIIa	55	5	81
Klasse IIIb	100	7	128

Auslaugungsprodukte in den mit Wasser gefüllten Flaschen nach 30 Min. Aufbewahrung bei 125°C im Autoklaven. Alle Angaben in der Dimension 10^{-6} g/100 ml.

Tabelle VIII

Klasse I : Natrium, Kalium, Silikat, Eisen, Zink, Calcium, Borat.

Klasse II : Natrium, Kalium, Silikat, Eisen, Magnesium, Calcium, Barium, Aluminium.

Klasse IIIa : Natrium, Kalium, Silikat, Calcium, Magnesium, Eisen, Aluminium.

Klasse IIIb : Natrium, Kalium, Silikat, Calcium, Magnesium, Aluminium, Eisen, Borat.

Die Aufzählung der einzelnen Auslaugungsprodukte erfolgte nach der Stärke des Reaktionsausfalles.
Je nach Element liegen bei dieser Methode die Nachweisbarkeitsgrenzen bei ca. 0,01 - 0,1 mg/ml (s. S. 32). Zusätzlich muss bemerkt werden, dass vor dem Tüpfeln durch Eindampfen auf ca. 1:10 konzentriert wurde. Somit liegt die Nachweisbarkeitsgrenze noch um eine Zehnerpotenz niedriger und kommt damit fast einem Spurennachweis im Auslaugungswasser gleich.

Um den vor dem Füllen der Konservenflaschen eventuell durch den Stabilisator erfolgenden Angriff auf das Glas festzustellen, wurden zusätzlich 350 Tage nach dem Einfüllen des Stabilisators Flaschen der Klassen I, II, IIIa und IIIb untersucht. Es erfolgte lediglich die Bestimmung des Siliciumdioxyd im Stabilisator.
Wegen des hohen Natriumgehaltes war eine Untersuchung der Natriumkonzentration sinnlos. Bei der flammenphotometrischen Untersuchung ergaben sich (offenbar durch die maximale Natriumemission) keine reproduzierbaren Kaliumwerte. Eine Kaliumbestimmung musste daher unterbleiben.
Mit nennenswerten Mengen von Auslaugungsprodukten brauchte nicht gerechnet zu werden, da die üblichen Flaschengläser relativ säureresistent sind.
Zusammengestellt sind die Messergebnisse in Tabelle IX.

Tabelle IX

Glasklasse	SiO_2 (10^{-6}g/100 ml)	Na_2O (10^{-6}g/100 ml) stöch.
I	60	61,860
II	80	82,480
IIIa	165	170,115
IIIb	310	319,610

Die angegebenen, stöchiometrisch errechneten Werte für Natriumoxyd ergeben sich durch Multiplikation der Siliciumdioxydmenge mit dem in den Tafeln von KÜSTER-THIEL-FISCHBECK angegebenen analytisch-stöchiometrischen Faktor 1,031.

Geplante Bestimmungen der Elektrolyte in dem Plasmaexpander "Macrodex" der Fa. Knoll-A.G. liessen sich leider nicht durchführen, da das im Macrodex enthaltene Dextran bei der Verbrennung im Flammenphotometer relativ viel Energie verbrauchte. Daraus resultierte eine Erniedrigung der Flammentemperatur, die je nach Dextrangehalt wechselnde Emissionen der anzuregenden Elemente ergab. Daher waren die Messergebnisse nicht reproduzierbar.
Mehrere Versuche, das zu untersuchende Macrodex zu veraschen (d. h. das Dextran zu oxydieren) ergaben bei trockenem Vorgehen Alkaliverluste, bei nasser Veraschung trotz Verwendung analysenreiner Chemikalien zu hohe Alkaliwerte auf Grund von Einschleppungen.
Deshalb konnte nur die Bestimmung von Siliciumdioxyd vorgenommen werden. Ausserdem wurde das p_H mit Spezialindikatorpapier geprüft.

In Tabelle X sind die Ergebnisse zusammengefasst.
Laut Angabe der Fa. Knoll handelt es sich hier um oberflächenvergütete Flaschen der hydrolytischen Klasse III.

Tabelle X

Gruppe	Standzeit	SiO_2 (10^{-6} g/100 ml)	Na_2O (10^{-6} g/100 ml) stöch.	p_H
A	837 Tage	390	402,090	5,0
B	770 Tage	471	485,601	4,8
C	646 Tage	800	824,800	5,9

Das Natriumoxyd wurde durch Multiplikation mit dem Faktor 1,031 (s. Tab. IX) errechnet.
Gruppe A (Mittelwert aus drei Flaschen von 300 ml Inhalt) ist elektrolytfreies Macrodex mit einem Gehalt von 10 % Dextran.
Gruppe B (Mittelwert aus vier Flaschen von 500 ml Inhalt) ist Macrodex, das aus einer 6%igen Dextranlösung besteht, die ausserdem 354,06 mg Natrium/100 ml (= 0,9 % NaCl) enthält.
Gruppe C (Mittelwert aus drei Flaschen von 500 ml Inhalt) ist Macrodex mit 6 % Dextrangehalt. Zusätzlich ist hier in 100 ml 322 mg Natrium, 39 mg Kalium, 10 mg Calcium und 3,6 mg Magnesium enthalten.

Diskussion der Ergebnisse

Aus den eingangs angeführten Fakten über die Wasserauslaugbarkeit der Gläser lässt sich entnehmen, dass alle Gläser mit einem Alkaligehalt kleinere oder grössere Alkalimengen (je nach Resistenzgrad) an ein wässriges Lösungsmittel abgeben. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen bestätigen diese Tatsache.

Für die Blutkonservierung ist jedoch von Bedeutung, dass die gelösten Elektrolyte keine biologisch aktive Konzentration erreichen. Die Frage nach einer Änderung des Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumspiegels in Blutkonserven auf Grund des Kontaktes zwischen Blut und Glas muss nach den Ergebnissen dieser Arbeit folgendermassen beantwortet werden:

1) hydrolytische Klasse I : keine Änderung des Elektrolytspiegels
2) hydrolytische Klasse II : keine Änderung des Elektrolytspiegels
3) hydrolytische Klasse III : geringer Anstieg der Magnesiumkonzentration

Diese Verhältnisse demonstriert Tabelle IV, auf die in diesem Zusammenhang noch einmal hingewiesen wird.

Voraussetzung für diese Verhältnisse ist jedoch die sogenannte "Einwegflasche". Wie sich die mehrmalige Verwendung einer Blutkonservenflasche auf die innere Glasoberfläche und damit auf die Alkaliabgabe auswirkt, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

Der Vergleich der erhaltenen Messwerte sowie deren mathematische Überprüfung mittels der Varianzanalyse ergab in Bezug auf die Abgabe von Natrium, Kalium und Calcium an das Blut keinen Unterschied in dem Verhalten der hydrolytischen Klassen I - III.

Lediglich bei der Prüfung der Magnesiumkonzentration zeigte sich bei den Flaschen der hydrolytischen Klasse III bis zum 24. Tag eine Zunahme von 2,1 mg/100 ml, die sich bei der mathematischen Kontrolle als echte Zunahme erwies. Eine Blutkonservenflasche von 500 ml Inhalt der hydrolytischen Klasse III enthielt im Durchschnitt am Tage der Füllung 11 mg Magnesium, am 24. Tage nach der Füllung 21,5 mg Magnesium. Die Zunahme von 10,5 mg Magnesium/500 ml dürfte keinerlei biologische Wirkung haben, da Magnesium in diesen Konzentrationen beim Menschen kaum eine pharmakologische, geschweige denn toxische Wirkung entfaltet (MOESCHLIN, HAUSCHILD). Diese Behauptung darf zudem durch eine vielhundertausendfache Erfahrung als bewiesen angesehen werden.

Eine Bevorzugung von Gläsern der hydrolytischen Klassen I oder II gegenüber denen der hydrolytischen Klasse III für die Blutkonservierung auf Grund von unterschiedlichen Alkaliabgaben ist somit nicht gerechtfertigt oder nötig.

Bei den Versuchen mit Vollblut liess sich mit Ausnahme der Klasse III (s.o.) keine Veränderung des Elektrolytspiegels feststellen. Ausserdem verhielten sich die Klassen IIIa und IIIb identisch.
Folgende Fragen tauchten auf:

1) Verhalten sich die Flaschen der Klassen I - III an ihrer inneren Oberfläche gleich?
2) Sind Blutkonservenflaschen, obwohl sie nach der DIN-Norm 12 111 eingeteilt werden (s.o.), besonders oberflächenvergütet, somit eine Alkaliabgabe an ein wässriges Medium bei allen Klassen nicht möglich?
3) Bestehen messbare Unterschiede zwischen den Klassen IIIa und IIIb, d. h. hat die Silikonisierung des Glases einen Sinn?

Die in den Tabellen V, VI und VII aufgeführten Werte lassen eine Beantwortung vorstehender Fragen zu und erklären das weitestgehend gleiche Verhalten der verwendeten Glasklassen gegenüber Blut.

Betrachtet man die Messwerte in Tabelle V und in Tabelle VI (hier mit Ausnahme der Klasse IIIb), kann man einen Anstieg der ausgelaugten Mineralien bis zu einem Maximum feststellen. Das Maximum liegt ungefähr am 7. Tag. Die weiteren Messwerte bleiben im Rahmen der Streuung konstant. Die graphische Darstellung dieses Verhaltens ergibt eine parabelförmig bis zum 7. Tag ansteigende Kurve, die dann als Gerade parallel zur Zeitachse weiterläuft.

Diese Kurve lässt sich so deuten, dass bis zum Erreichen des Maximum ein Lösungs- und Diffusionsvorgang gleichzeitig nebeneinander herlaufen, wobei der Lösungsvorgang überwiegt. Nach Erreichen des Maximum bildet sich zwischen der Alkalikonzentration in der Glasoberfläche und der im Lösungsmedium ein Diffusionsgleichgewicht aus; die im Lösungsmedium erreichte Laugenkonzentration reicht nicht aus, die Glasoberfläche weiter zu hydrolysieren und so aus neu eröffneten Maschen weiteres Alkali in Lösung zu bringen.

Die Werte der Klasse IIIb in Tabelle VI lassen bis zum 31. Tag einen Anstieg erkennen. Bei graphischer Darstellung würde sich hier eine parabelförmig ansteigende Kurve ohne erkennbares Maximum bis zum 31. Tag ergeben. Dieses Verhalten spricht für einen überwiegenden Lösungsvorgang. Hier hat sich bis zum 31. Tag noch kein Diffusionsgleichgewicht eingestellt, die Alkalikonzentration nimmt über den ganzen Beobachtungszeitraum laufend zu.

Wie schon ausgeführt, ist eine Normung der Blutkonservenflaschen nach einer Untersuchung des Glasinneren irreführend, da sie von falschen Voraussetzungen ausgeht. Da nun andererseits die aus dem Glas bis zum Erreichen

des Diffusionsgleichgewichtes gelöste Alkalimenge für eine Glasklasse bzw. Glassorte relativ konstant ist, bietet sich hier vielleicht ein Weg zur Normung von Vorratsflaschen für biologische bzw. therapeutische Zwecke, die den tatsächlichen Gegebenheiten weit eher gerecht wird als die DIN-Norm 12 111 oder etwa die Narcotinprobe nach D.A.B.6.

Wenn man sich jetzt noch vergegenwärtigt, dass die mathematische Gegenüberstellung der einzelnen Klassen nach den Wasserauslaugungsversuchen eine Homogenität der Klassen I, II und IIIa erbrachte und die Klasse IIIb sowohl von den anderen Klassen einzeln als auch von deren Kombination deutlich abwich, dürfte der Wert der Silikonisierung erwiesen sein. Während sich das silikonisierte Glas der Klasse III nicht von Glas der Klasse I unterschied, trat der Unterschied zwischen silikonisiertem Glas und nicht silikonisiertem Glas der Klasse III bei steigenden Temperaturen immer deutlicher hervor (vgl. Tab. V, VI, VII).

Die in Tabelle VIII beschriebenen Ergebnisse einer qualitativen Mikroanalyse des Auslaugungswassers tragen zur Klärung des Problems insofern bei, dass keine in geringen Mengen schon toxisch wirkende Elemente nachgewiesen werden konnten.

Die Ergebnisse der Wasserauslaugungsversuche erklären ferner das gleiche Verhalten aller Klassen bei den Untersuchungen mit Blut. Die an das Wasser abgegebenen Alkalimengen liegen um einige Zehnerpotenzen unter dem einfachen mittleren Fehler des Mittelwertes bei den Alkalibestimmungen im Blut und entziehen sich so dem Nachweis.

Die Resistenz der zur Blutkonservierung benutzten Glasklassen gegenüber dem relativ sauren ACD-Stabilisator demonstriert Tabelle IX. Nach einer Standzeit von 350 Tagen sind noch

keine nennenswerten Siliciumdioxydmengen gelöst. Zur besseren Vorstellung ist in der Tabelle das stöchiometrisch dem Siliciumdioxyd entsprechende Natriumoxyd angegeben.
Es zeigt sich eine ausgeprägte Resistenz der Klassen I und II. Die Resistenz der Klasse IIIb ist deutlich geringer, während das silikonisierte Glas der Klasse IIIa eine Mittelstellung einnimmt.

Die zur Vervollständigung der Arbeit durchgeführten Untersuchungen mit dem Plasmaexpander "Macrodex" (Fa. Knoll A.G.) zeigt die Tabelle X.
Es lässt sich unschwer erkennen, dass hier die Standzeit eine untergeordnete Rolle bei der Glashydrolyse spielt, die als gelöstes Siliciumdioxyd gemessen wurde.
Hier scheinen die Elektrolytzusätze zum Dextran eine Rolle zu spielen. Während das elektrolytfreie Macrodex (Gruppe A) die geringste Hydrolyse des Glases (trotz längster Standzeit!) verursacht und das Macrodex mit Elektrolytzusätzen (Gruppe C) trotz kürzester Standzeit die grösste Menge Siliciumdioxyd löst, liegt das einer 0,9%igen Kochsalzlösung entsprechende Macrodex in Bezug auf hydrolysierte Siliciumdioxyd zwischen den beiden anderen Werten. Auch hier wurde in der Tabelle das stöchiometrisch errechnete Natriumoxyd aufgeführt.
Die orientierende Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration spiegelt in etwa die Stärke der stattgefundenen Glashydrolyse.

Das mir für die Arbeit gestellte und in der Einleitung skizzierte Problem liess sich durch alleinige Blutuntersuchungen nicht klären. Es mussten zusätzlich theoretische Überlegungen über die Struktur der Gläser und ihre Konsequenzen auf das vorliegende Problem angestellt werden. Daraufhin durchgeführte Wasserauslaugungsversuche trugen wesentlich zur Klärung des Problems bei und liessen auch eine Deutung der bei den Blutuntersuchungen erhaltenen Resultate zu.
Keine der für die Blutkonservierung üblichen Flaschen aus den hydrolytischen Klassen I, II und III ist der anderen überlegen. In Bezug auf eine biologisch aktive Elektrolytver-

änderung verhielten sich alle Klassen gleich. Wenn man von einem für biologische und klinische Belange unerheblichen Magnesiumanstieg in der hydrolytischen Klasse III absieht, unterschied sich der Elektrolytspiegel am Ende der üblichen Konservierungsdauer in allen Klassen nicht von dem am Füllungstage. Auch liessen sich bei der Blutkonservierung keine eindeutigen Vorteile einer Silikonisierung des Glases nachweisen.

Da jedoch bei den Wasserversuchen die hydrolytischen Klassen I und II sowie silikonisiertes Glas gleiches Verhalten zeigten und gegenüber nicht silikonisiertem Glas der hydrolytischen Klasse III eine deutlich geringere Glashydrolyse zeigten, dürfte der Silikonisierung ein gewisser Vorteil nicht abzusprechen sein.

Besonders deutlich zeigte sich die Überlegenheit der Silikonisierung bei steigender Temperatur. Da bekanntlich viele der therapeutisch benutzten Infusionslösungen bei Zimmertemperatur (Zentralheizungsnähe!) aufbewahrt werden, mag für diese Zwecke eine Silikonisierung sehr zweckmässig sein, sofern Flaschen der hydrolytischen Klasse III verwendet werden.

Zusammenfassung

In vorstehender Arbeit wird der Einfluss von Glasflaschen der hydrolytischen Klassen I, II und III auf den Gehalt an Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium des in den Flaschen aufbewahrten Blutes untersucht. Die Untersuchungen der Klasse III erstrecken sich auf silikonisiertes (IIIa) und nicht silikonisiertes Glas (IIIb).
Die Messreihe dauerte maximal 40 Tage und wurde mit 50 Flaschen verschiedener Firmen durchgeführt.
Die Bestimmungen erfolgten an enteiweissten Vollblutfiltraten in willkürlich gesetzten Abständen.
Die Natrium- und Kaliumkonzentration wurde mit dem Flammenphotometer gemessen, Calcium mit dem Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure (Titriplex III) bestimmt, Magnesiummessungen erfolgten photometrisch nach Farblackbildung mit Titangelb im alkalischen Milieu.

Alle erhaltenen Messwerte wurden einer Varianzanalyse unterzogen.
Die errechneten Werte wurden mit den Werten aus der Tabelle von FISHER verglichen. Als statistische Sicherheit wurden 99 % zugrunde gelegt, die Überschreitungswahrscheinlichkeit betrug somit 1 %.
Hier auftretende Abweichungen mussten ihre Stichhaltigkeit nach DUNCAN (new multiple range test) erweisen.

Mit Ausnahme eines statistisch signifikanten und gesicherten Anstiegs der Magnesiumkonzentration in Klasse III (IIIa und IIIb) liessen sich keine Veränderungen nachweisen.

Zusätzlich durchgeführte Wasserversuche legen den Gedanken einer Normung für Glasbehälter nahe, in denen therapeutisch benutzte Flüssigkeiten aufbewahrt werden.
Ausserdem zeigen sie die Gleichwertigkeit der Klasse IIIa mit den Klassen I und II sowie die Überlegenheit der Klasse IIIa gegenüber der Klasse IIIb mit steigender Temperatur.

Bei den Wasserversuchen erfolgte die Bestimmung des Siliciumdioxyd photometrisch als reduzierte Silikomolybdänsäure. Ergänzende Untersuchungen an dem Plasmaexpander "Macrodex" sowie an ACD-Stabilisatoren untermauern die Darlegungen über die Auslaugung von Glasoberflächen.

Herrn Prof. Heim möchte ich für die Stellung des Problems und die Überlassung des Themas danken, ebenso Herrn OMR Hasse als amtierenden Leiter des Berliner Blutspendedienstes für seine wertvollen Hinweise.
Für persönliche Mitteilungen und Hinweise bin ich Herrn Prof. Dietzel, Würzburg; Herrn Priv.-Doz. Zagar, Aachen und Herrn Dr. Osten, Berlin zu Dank verpflichtet.
Gefördert wurde die Arbeit durch die Überlassung von Arbeitsmaterial von den Firmen Asid, München; Biotest, Frankfurt/M.; Braun, Melsungen; Knoll, Ludwigshafen sowie vom Senator für Gesundheitswesen in Berlin, denen ich an dieser Stelle danken möchte.

Literatur

Allgöver : Schweiz.med.Wschr. 387 (1948)

Beattie : Trans.Faraday Soc. 49; 1059 (1953)

Bunge : Zeitschr.Biologie 9; 104 (1873)

Charlot u. a. : Analyse Qualitative Rapide Des Cations; 2. Aufl., Dunod-Verlag Paris (1954)

Conway u. Boyle : J. Physiol. 100; 1 (1941)

Darrow u. Yannet : J. clin. Invest. 14; 206 (1935)

Darrow : Ann. Rev. Physiol. 6; 95 (1944)

Darrow : J. clin. Invest. 25; 324 (1946)

Dietzel : Sprechs. 75; 82 (1942)

Dietzel u. Sheibany : Naturw. 31; 110 (1943)

Dietzel : Pers. Mitteilung

Dohrmann : Ergeb. d. Bluttransfusionsforsch. IV; 273 (1959)

Dulière : Soc. Biol., Par. 107; 261 (1931)

Duncan : Lit. siehe bei Weber

Fisher : Lit. siehe bei Weber

Gamble : Chemical Anatomy, Physiology of Extracellular Fluid; Boston, Mass. (1942)

Geffken u. Berger : Glastechn. Ber. 16; 296 (1938)

Govan u. Weiset : J. Pediatr. 28; 550 (1946)

György u. a. : Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 81; 536 (1952)

Hauschild : Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie Thieme-Verlag Leipzig (1958)

Heim : Dtsch. med. Wschr. 586 (1939)

Heim : Verh. dtsch. Ges. Chir. 69; 300 (1952)

Heim : Ärztl. Prax. 15; 3 (1952)

Hering : Arch. ges. Physiol. 161; 544 (1915)

Kreidl u. Weyl : Glass Ind. 23; 426 (1942)

Krogh : Proc. Roy. Soc., London, Ser. B. 133; 140 (1946)

Kühlmayer : Wiener klin. Wschr. 937 (1951)

Küster-Thiel-Fischbeck : Logarithmische Rechentafeln für Chemiker, Pharmazeuten, Mediziner und Physiker; 74.-83. Aufl., Walter de Gruyter & Co.-Verlag Berlin (1958)

Luczak u. Wolf : Dtsch. med. Wschr. 707 (1963)

Literatur (Forts.)

Lyon : J. Am. Cer. Soc. 27; 186 (1944)

Miliuskevich : Ber. Physiol. 113; 270 (1939)

Moeschlin : Klinik und Therapie der Vergiftungen; 3. Aufl., Thieme-Verlag Stuttgart (1959)

Muth : Ärztl. Wschr. 7 (41); 961 (1952)

Odekerken : Zeitschr. analyt. Chem. 131; 165 (1950)

Parpart u. a. : J. clin. Invest. 26; 636 (1947)

Parpart u. a. : J. clin. Invest. 26; 641 (1947)

Preston u. Turner : J. Soc. Glass Techn. 16; 331 (1932)

Rapoport : J. clin. Invest. 26; 591 (1947)

Ries u. Dietzel : Sprechs. 66; 753 (1933)

Rose u. György : Blood 5; 1062 (1950)

Schillmöller : Die hydrolytische Resistenz von Glasoberflächen in Abhängigkeit von der chemischen Zusammensetzung der Gläser; Inaug.-Diss. TH Aachen (1959)

Schürch u. a. : Blutkonservierung und Transfusion von konserviertem Blut; Wien (1942)

Strumia u. a. : J. clin. Invest. 26; 667 (1947)

Sun : J. Am. Cer. Soc. 30; 277 (1947)

Vinograd-Finkel : Chirurgija 11; 26 (1955)

Weinstein u. a. : Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 90; 170 (1958)

Weber : Grundriss der biologischen Statistik für Naturwissenschaftler, Landwirte und Mediziner; 2. Aufl., Gustav Fischer-Verlag Jena (1956)

Weller u. Taylor : Ann. int. Med. 33 (3); 607 (1950)

Wigand : Die nicht-hämolytischen Bluttransfusionsstörungen; Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)

Zachariasen : J. Am. Chem. Soc. 54; 3841 (1932)

Zagar : Pers. Mitteilung

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung, Problemstellung	S. 1
Auswertung der Literatur, Diskussion des Problems	S. 1
Untersuchungsmaterial	S. 16
Methodik	S. 18
Eigene Untersuchungen	S. 23
Diskussion der Ergebnisse	S. 39
Zusammenfassung	S. 45

Lebenslauf

Geboren am 3.2.1932 in Berlin, besuchte ich von 1938 bis 1942 die Volksschule in meiner Heimatstadt.

1942 wurde ich Schüler am Falk-Realgymnasium in Berlin-Tiergarten. Trotz aller Kriegsereignisse konnte ich den Klassenanschluss halten, da ich auf einem Gut in Pommern Hausunterricht erhielt.

Im Herbst 1945 wurde am Falk-Realgymnasium der Schulbetrieb wieder aufgenommen. Eine schwere Erkrankung warf mich 1947 weit zurück. Gleichwohl bestand ich 1950 die Reifeprüfung an der nunmehrigen Falk-Oberschule für Jungen.

Zum Wintersemester 1950 bewarb ich mich vergeblich an der Freien Universität Berlin um Zulassung zum Medizinstudium. Zwischen mehreren erfolglosen Gesuchen um Zulassung zum Medizinstudium an der Freien Universität Berlin hatte ich reichlich Gelegenheit, schwere körperliche Arbeit und das soziale Milieu des Arbeiters zu studieren. Diese Möglichkeit nutzte ich aus, bis ich zum Sommersemester 1954 endlich die Zulassung zum Medizinstudium erhielt.

Neben den vorklinischen Vorlesungen hörte ich Chemie, bis ich im Sommer 1956 nach dem fünften vorklinischen Semester das Physikum an der Freien Universität bestand.

Die klinischen Vorlesungen hörte ich auch an der Freien Universität Berlin. Nun war meine Zeit knapp, das Nebenstudium der Chemie gab ich auf. Dafür nahm ich häufig die Gelegenheit wahr, an den verschiedensten Abteilungen der Berliner Krankenanstalten zu famulieren; im Sommer 1957 famulierte ich an der Universitäts-Frauenklinik in Helsinki.

Im letzten Jahr meines Studiums heiratete ich in Berlin.

1960 beendete ich mein Medizinstudium mit dem Bestehen des Staatsexamens an der Freien Universität.

Im November 1960 begann ich meine klinische Tätigkeit als Medizinalassistent am Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin-Wedding. Meine Ausbildungszeit als Medizinalassistent verbrachte ich im Virchow-Krankenhaus, und zwar an der I. Inneren Abteilung, der Chirurgischen Abteilung, der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung und an der Abteilung für Diagnostik des Röntgen- und Strahleninstitutes.

1961 im Herbst wurde mein Sohn André geboren.

Seit dem 1.11.1962 bin ich als Assistenzarzt auf der Chirurgisch-Urologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses tätig und konnte hier meine Promotionsarbeit abschliessen.